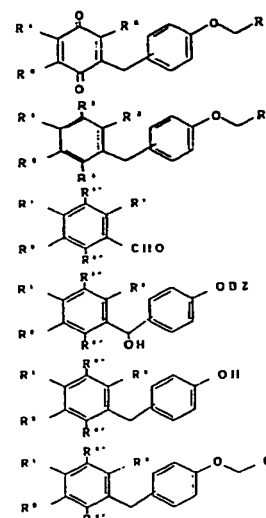


(54) PHENOXYACETIC ACID DERIVATIVE AND THE SAME COMPOUND CONTAINING MEDICINE FOR ORGANIC OR FUNCTIONAL DISORDER DUE TO ISCHEMIA

(11) 4-226937 (A) (43) 17.8.1992 (19) JP  
 (21) Appl. No. 3-130100 (22) 1.6.1991 (33) JP (31) 90p.141676 (32) 1.6.1990  
 (71) SUNTORY LTD (72) TOSHIO TATSUOKA(1)  
 (51) Int. Cl.<sup>5</sup> C07C59/70, A61K31/165, A61K31/19, A61K31/215, C07C69/612, C07C69/95, C07C235/18

**PURPOSE:** To provide the subject new phenoxyacetic acid derivatives useful as a medicine for organic or functional disorders due to ischemia.

**CONSTITUTION:** Compounds of formula I or II ( $R^1, R^2$  are 1-5C alkyl or 1-5C alkoxy;  $R^3$  is carboxyl which may be esterified or amidized;  $R^4$  and  $R^5$  are OH or 1-5C alkoxy), e.g. 4-(3,4,6-trimethyl-1,4-benzoquinon-2-yl) methylphenoxyacetic acid tert. butyl (ester). The above-mentioned compounds can be obtained in a form of a compound of formula VI ( $R^7$  is lower alkyl) by reacting an aldehyde of formula III ( $R^5$  and  $R^6$  are 1-6C alkoxy) with a halogenated phenol derivative, reducing the resultant compound of formula IV (BZ is benzyl which may be substituted) by a reducing agent in the presence of a catalyst such as a Lewis acid, then carrying out debenzylation and reacting the resultant compound of formula V with an alkylbromoacetic acid ester in a solvent in the presence of a base while stirring at room temperature to 50°C.



(54) SEPARATION OF p-HYDROXYBENZOIC ACID

(11) 4-226938 (A) (43) 17.8.1992 (19) JP  
 (21) Appl. No. 3-143071 (22) 14.6.1991 (33) JP (31) 90p.156334 (32) 14.6.1990  
 (71) KAWASAKI STEEL CORP (72) TOSHINOBU SUZUKI(4)  
 (51) Int. Cl.<sup>5</sup> C07C65/03, C07C51/43

**PURPOSE:** To provide a process for separating p-hydroxybenzoic acid from a reaction mixture of Kolbe-Schmitt reaction in high efficiency.

**CONSTITUTION:** The reaction mixture of Kolbe-Schmitt reaction is washed with a  $\leq 15^\circ\text{C}$  liquid hydrocarbon and/or a  $\leq 10^\circ\text{C}$  oxygen-containing compound other than carboxylic acid. The washing residue is dissolved in water, acidified with a mineral acid and heated to dissolve p-hydroxybenzoic acid and distill off phenol, substituted phenols and/or organic impurities. The residual solid is separated by filtration under heating and the filtrate is cooled to crystallize p-hydroxybenzoic acid.

(54) PRODUCTION OF CYCLOHEXYL ACETATE

(11) 4-226940 (A) (43) 17.8.1992 (19) JP  
 (21) Appl. No. 3-107145 (22) 13.5.1991 (33) JP (31) 90p.149965 (32) 11.6.1990(1)  
 (71) MITSUBISHI CHEM INC (72) KAORU INOUE(2)  
 (51) Int. Cl.<sup>5</sup> C07C69/14, B01J23/30, B01J27/188, C07C67/04, C07B61/00

**PURPOSE:** To provide an extremely effective process for producing cyclohexyl acetate in a short time and high yield at a low temperature by the addition reaction of cyclohexene with acetic acid.

**CONSTITUTION:** Cyclohexyl acetate is produced by reacting acetic acid with cyclohexene in the presence of a catalyst consisting of a heteropolyacid composed mainly of a tungsten oxide represented by silicotungstic acid and phosphotungstic acid. The catalytic action can be remarkably improved by adjusting the amount of the ordinary structural water of the heteropolyacid to  $\leq 3\text{mol}$  per  $1\text{mol}$  of the heteropolyacid.

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平4-226937

(43) 公開日 平成4年(1992)8月17日

(51) Int.Cl. <sup>3</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 C 59/70		7330-4H		
A 6 1 K 31/165	A B S	8413-4C		
31/19	A C B	8413-4C		
	A D S	8413-4C		
31/215	A B N	8413-4C		

審査請求 未請求 請求項の数4 (全 15 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平3-130100

(22) 出願日 平成3年(1991)6月1日

(31) 優先権主張番号 特願平2-141676

(32) 優先日 平2(1990)6月1日

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000001904

サントリー株式会社

大阪府大阪市北区堂島浜2丁目1番40号

(72) 発明者 立岡 敏雄

大阪府三島郡島本町若山台1丁目1番1号

サントリー株式会社生物医学研究所内

(72) 発明者 鈴木 賢治

大阪府三島郡島本町若山台1丁目1番1号

サントリー株式会社生物医学研究所内

(74) 代理人 弁理士 青木 朗 (外3名)

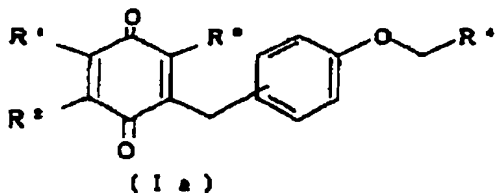
(54) 【発明の名称】 フェノキシ酢酸誘導体及びそれを含む虚血による器質性又は機能性障害治療剤

(57) 【要約】

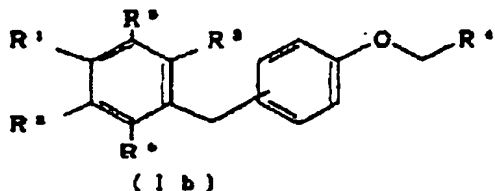
【目的】 血栓形成、動脈硬化の進展及び虚血又はそれに続く再灌流障害を抑制することのできる化合物を開発する。

【構成】 一般式 (I a) または (I b) :

【化1】



【化2】



(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は各々独立に炭素数1~5

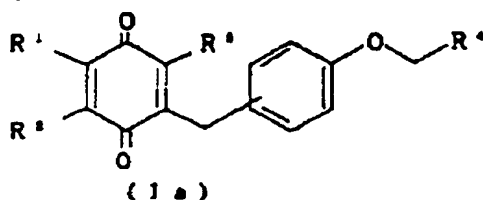
のアルキル基又は炭素数1~5のアルコキシ基、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は各々独立にヒドロキシル基又は炭素数1~5のアルコキシ基、R<sup>6</sup>はエステル化又はアミド化されていてもよいカルボキシル基を表わす)で表わされるフェノキシ酢酸誘導体並びにそれを有効成分として含む虚血による器質性又は機能性障害治療剤。

1

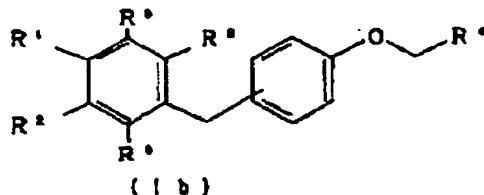
## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式 (I a) または (I b) :

【化1】



【化2】

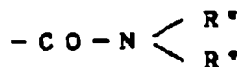


(式中、 $R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  は各々独立に炭素数1~5のアルキル基又は炭素数1~5のアルコキシ基、 $R^4$  及び  $R^5$  は各々独立にヒドロキシル基又は炭素数1~5のアルコキシ基、 $R^6$  はエステル化又はアミド化されていてもよいカルボキシル基を表わす) で表わされるフェノキシ酢酸誘導体。

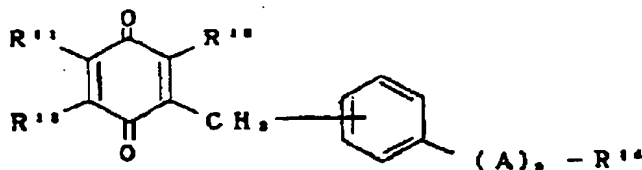
【請求項2】  $R^4$  が基  $-COOR^7$  (式中、 $R^7$  は水素原子、炭素数1~5のアルキル基、置換されていてもよいフェニル基又は置換されていてもよい炭素数7~10のアラルキル基を表わす) である請求項1記載の化合物。

【請求項3】  $R^4$  が基:

【化3】



(式中、 $R^8$  及び  $R^9$  は各々独立に水素原子、炭素数1~5のアルキル基、置換されていてもよいフェニル基も\*



【0004】 (式中、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$  及び  $R^{13}$  は各々独立に水素原子、メチル基又はメトキシ基、 $R^{14}$  は、水素原子、ヒドロキシメチル基、エステル化又はアミド化されていてもよいカルボキシル基を表わし、Aはエチレン基又はビニレン基、nは0又は1を表わす) で表わされるユビデカレンのデカプレニル基をフェニルメチル基に変換した型のベンゾキノン誘導体の合成例が示されている。しかし、本発明化合物のようにフェノキシ酢酸型の誘導体の合成法および合成例については従来知られていない。

【0005】

2

\*しくは置換されていてもよい炭素数7~10のアラルキル基を表わすか、又は  $R^8$  及び  $R^9$  は一緒になって、窒素原子を含む異項環基を表わす) で表わされる請求項1記載の化合物。

【請求項4】 一般式 (I a) 又は (I b) で表わされる請求項1に記載のフェノキシ酢酸誘導体を有効成分として含む虚血による器質性又は機能性障害治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

10 【産業上の利用分野】 本発明は、虚血による器質性又は機能性障害、例えば、狭心症、心筋梗塞、心不全等の虚血性心疾患又は脳浮腫、脳卒中後遺症等の脳虚血性疾患の治療剤として有用な新規化合物であるフェノキシ酢酸誘導体に関する。

【0002】

【従来の技術】 医薬品として利用されているベンゾキノン誘導体には、生体内成分でもあるユビデカレン (コエンザイム  $Q_{10}$ ) が代表的なものとして知られており、これらの化合物が好氣的解糖系における電子伝達物質として働くとともに、脂質過酸化抑制作用、細胞膜安定化作用等の多様な生体内作用を有することより、既にそのベンゾキノン環上の置換基を修飾した誘導体、特にその長鎖アルキル側鎖 (デカプレニル基) 部分を修飾した誘導体についての合成例が多数報告されている (例えば特開昭50-148325号公報、特開昭51-128932号公報、特開昭56-154433号公報、特開昭57-109739号公報など参照)。最近そのベンゾキノン環のアルキル側鎖部に、芳香環または異項環を導入した誘導体の合成例およびその医薬品としての有用性が報告されるようになり、例えば

30 特開昭62-286949号公報においては、一般式:

【0003】

【化4】

40 【発明が解決しようとする課題】 ヒトの平均寿命が長くなり、老年人口が増加するとともに、近年、特に脳梗塞、脳卒中、心筋梗塞、心不全等のいわゆる虚血 (イスキミア) によりひきおこされる各臓器の器質的損傷に起因すると考えられる諸疾患の改善、治療薬の開発研究が盛んになってきている。

【0006】 しかし、従来上記疾患に通常用いられている循環改善薬あるいは代謝改善薬のみでは十分な効果が得られていないのが現状である。

【0007】 最近になり、特に動脈硬化の進展、血栓の形成、さらには虚血および虚血再灌流後の障害の進展機

序に関する研究が活発に行なわれ、例えば脳内においては海馬CA1領域における遅発性の細胞壊死という現象が見出され、又、心臓においても虚血-再灌流後にみられる心筋収縮力の低下等、心機能の低下が一般に観察されており、虚血後の生化学的変化と細胞障害機序を考察した上で、新しい型の薬剤へのアプローチが必要であると考えられる。

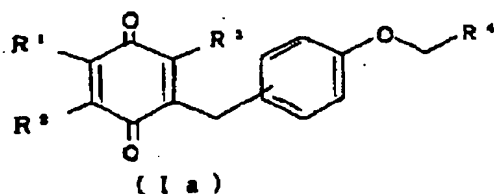
【0008】本発明者らは、血栓形成、動脈硬化の進展および虚血あるいはそれに続く再灌流障害を抑制することのできる化合物のスクリーニングを行ってきた。その結果、本発明に示される化合物は血小板凝集抑制作用、細胞障害抑制作用、脳浮腫抑制作用等を有し、広い有用性を示すものであることを見出し、本発明を完成した。

【0009】

【課題を解決するための手段】本発明によれば、一般式(1a)または(1b)：

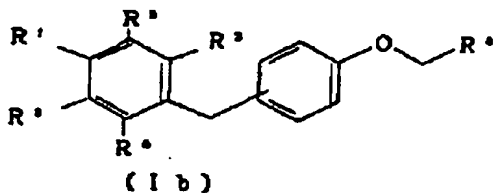
【0010】

【化5】



【0011】

【化6】



【0012】(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は各々独立に炭素数1～5のアルキル基又は炭素数1～5のアルコキシ基、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は各々独立にヒドロキシル基又は炭素数1～5のアルコキシ基、R<sup>6</sup>はエステル化又はアミド化されていてもよいカルボキシル基を表わす)で表わされるフェノキシ酢酸誘導体及びそれを有効成分として含有する虚血に起因する器質性又は機能性障害治療剤が提供される。

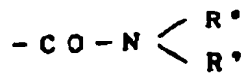
【0013】ここで、炭素数1～5のアルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、tert-ブチル基等があげられ、炭素数1～5のアルコキシ基としては、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、tert-ブトキシ基等を挙げることができる。

【0014】また、R<sup>6</sup>のエステル化又はアミド化されていてもよいカルボキシル基としては、例えば、カルボ

キシル基の他、基-COOR<sup>7</sup>(式中、R<sup>7</sup>は水素原子、炭素数1～5のアルキル基、置換されていてもよいフェニル基又は置換されていてもよい炭素数7～12のアラルキル基を示す)又は基：

【0015】

【化7】



10 【0016】(式中、R<sup>8</sup>及びR<sup>9</sup>は各々独立に水素原子、炭素数1～5のアルキル基、置換されていてもよいフェニル基もしくは置換されていてもよい炭素数7～10のアラルキル基を表わすか、又はR<sup>8</sup>及びR<sup>9</sup>は一緒に、窒素原子を含む異項環基を表わす)が挙げられる。

【0017】ここで、炭素数1～5のアルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、tert-ブチル基等があげられ、置換されていてもよいフェニル基としては、フェニル基の他、メチルフェニル基、エチルフェニル基、プロピルフェニル基、イソプロピルフェニル基、ブチルフェニル基、tert-ブチルフェニル基等のアルキル置換フェニル基、メトキシフェニル基、エトキシフェニル基、プロポキシフェニル基、イソプロポキシフェニル基、ブトキシフェニル基、tert-ブトキシフェニル基等のアルコキシ置換フェニル基、クロロフェニル基、プロモフェニル基、フルオロフェニル基等のハロゲン置換フェニル基又はニトロフェニル基等があげられ、炭素数7～12のアラルキル基としては、ベンジル基、フェネチル基又はメチルベンジル基、エチルベンジル基、プロピルベンジル基、イソプロピルベンジル基、ブチルベンジル基、tert-ブチルベンジル基等のアルキル置換ベンジル基、メチルフェネチル基、エチルフェネチル基、プロピルフェネチル基、イソプロピルフェネチル基、ブチルフェネチル基、tert-ブチルフェネチル基等のアルキル置換フェネチル基等があげられ、窒素原子を含む異項環基としては、モルホリニル基、チオモルホリニル基、ピペリジニル基、ピロリジニル基、ピペラジニル基もしくは4位が炭素数1～5の炭素原子、置換されていてもよいフェニル基又は炭素数7～12のアラルキル基で置換されたピペラジニル基等が挙げられる。

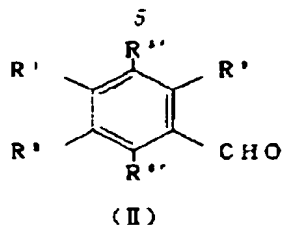
【0018】また、4位置換基としての置換されていてもよいフェニル基又は炭素数7～12のアラルキル基としては、上述と同様の基を挙げることができる。

【0019】本発明化合物は例えば以下のようにして合成することができる。

【0020】一般式(II)：

【0021】

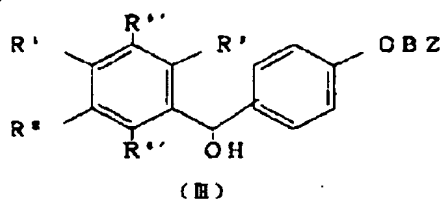
【化8】



【0022】(式中、 $R^1 \sim R^3$  は前記定義の通りであり、 $R^4$  及び  $R^5$  は各々独立に炭素数1~5のアルコキシ基を表わす) で表わされるアルデヒド化合物をハロゲン化フェノール誘導体と反応させることにより、一般式 (III):

【0023】

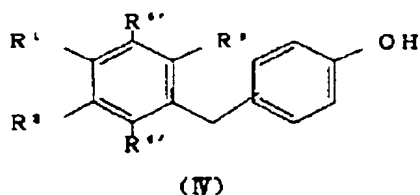
【化9】



【0024】(式中、 $R^1 \sim R^3$ 、 $R^4$  及び  $R^5$  は前記定義の通りであり、BZは置換されていてもよいベンジル基を表わす) を得、この化合物をルイス酸等の触媒存在下でトリエチルシラン等の還元剤で還元、次いで脱ベンジル化することにより、一般式 (IV):

【0025】

【化10】

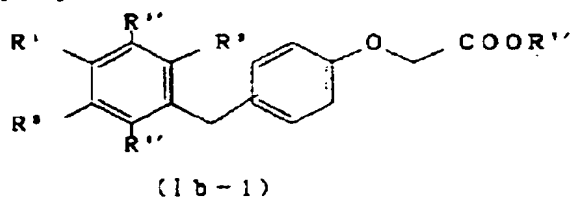


【0026】(式中、 $R^1 \sim R^3$ 、 $R^4$  及び  $R^5$  は前記定義に同じ) を得る。

【0027】次に該化合物を、アセトン等の反応に関与しない溶媒中、炭酸カリウム等の塩基の存在下、アルキルプロモ酢酸エステル類と、室温~50℃の温度で攪拌することにより、一般式 (I b-1) で表される目的化合物を得る。

【0028】

【化11】



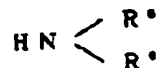
【0029】(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  及び  $R^5$  は前記定義の通りであり、 $R^{1'}$  は低級アルキル基を表わす)。

6

【0030】また、上記化合物を塩基性条件で加水分解し、カルボン酸化合物(式 I bにおいて  $R^4 = COOH$ ) とした後、4-ジメチルアミノピリジン等の触媒存在下又は非存在下、脱水縮合剤を用いて  $R^7-OH$  で表されるアルコール類又は

【0031】

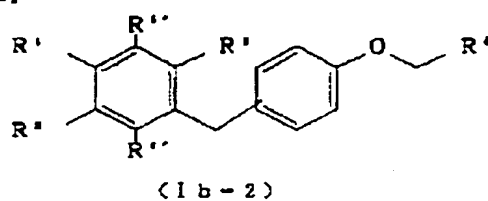
【化12】



【0032】で表わされるアミン類と縮合することにより、一般式 (I b-2):

【0033】

【化13】

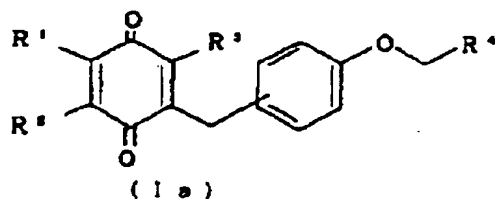


【0034】(式中、 $R^1 \sim R^4$ 、 $R^5$  及び  $R^6$  は前記定義に同じ) を得る。

【0035】さらに、該化合物 (I b-2) をアセトニトリルと水との混合溶媒等反応に関与しない溶媒中、硝酸第二セリウムアンモニウム等の酸化剤で酸化することにより、一般式 (I a):

【0036】

【化14】

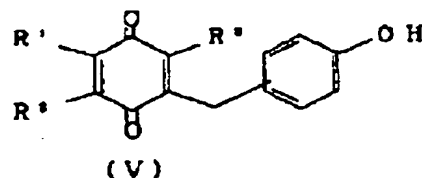


【0037】(式中、 $R^1 \sim R^4$  は前記定義に同じ) を得る。また、前記一般式 (IV) の化合物を、アセチル化し、次いで硝酸第二セリウムアンモニウム等の酸化剤で酸化後、例えばメタノールと飽和重水素ナトリウム等の溶媒中で処理し脱アセチル化することにより、一般式

(V):

【0038】

【化15】



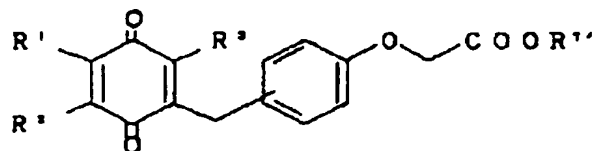
【0039】(式中、 $R^1 \sim R^3$  は前記定義に同じ) を得る。

7

【0040】次に、該化合物を、アセトン等の反応に関与しない溶媒中、炭酸カリウム等の塩基存在下、アルキルプロモ酢酸エステル類と、室温～50℃の温度で撹拌することにより、一般式(Ia-1)で表される化合物を得る。

【0041】

【化16】



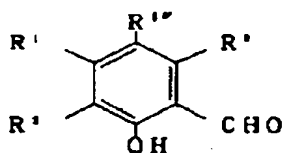
(Ia-1)

【0042】(式中、R' は低級アルキル基を表わす)。

【0043】又、化合物(Ia-1)は以下の方法によっても合成できる。一般式(II')：

【0044】

【化17】

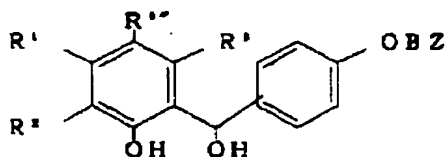


(II')

【0045】(式中、R1～R3は前記定義の通りであり、R4は水素原子又は炭素数1～5のアルコキシ基を表わす)で表わされるアルデヒド化合物をハロゲン化フェノール誘導体と反応させることにより、一般式(II')

【0046】

【化18】



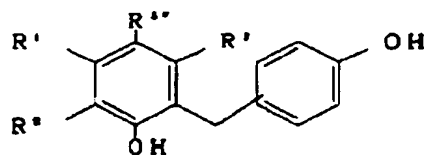
(III')

【0047】(式中、R1～R3及びR4は前記定義の通りであり、BZは置換されていてもよいベンジル基を表わす)を得、この化合物をアセチル化し、次いでルイス酸等の触媒存在下で、トリエチルシラン等の還元剤で還元、次いで脱ベンジル化及び脱アセチル化することにより、一般式(IV')：

【0048】

【化19】

8



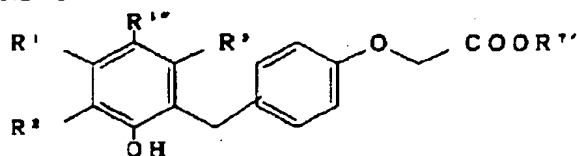
(IV')

【0049】(式中、R1～R3及びR4は前記定義に同じ)を得る。

【0050】次に該化合物をアセトン等の反応に関与しない溶媒中、炭酸カリウム等の塩基存在下、アルキルプロモ酢酸エステル類と、室温～50℃の温度で撹拌することにより、一般式(Ib-3)：

【0051】

【化20】



(Ib-3)

20

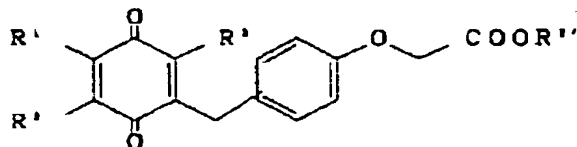
【0052】(式中、R' は低級アルキル基を表わす)を得る。

【0053】一般式(Ib-3)で表わされる化合物は、反応に関与しない溶媒中、ニトロソジスルホン酸カリウムで酸化するか、又はサルコミンの存在下に酸素酸化することにより、一般式(Ia-1)：

【0054】

【化21】

30



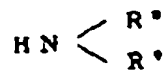
(Ia-1)

【0055】で表わされる化合物を得ることができる。

【0056】更に、化合物(Ia-1)中、例えばR' = t-Buである化合物を、ギ酸又はトリフルオロ酢酸-塩化メチレン等の溶媒中、0℃～室温で撹拌することにより、カルボン酸化合物(式IaにおいてR' = COOH)とした後、R'-OHで表されるアルコール類

【0057】

【化22】



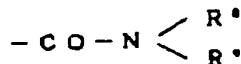
【0058】で表されるアミン類と縮合することにより、一般式(Ia)の化合物を得ることができる。

【0059】R'のエステル化又はアミド化されていてもよいカルボキシル基としては、例えば、カルボキシル基の他、基-COOR' (式中、R'は水素原子、炭素数1

～5のアルキル基、置換されていてもよいフェニル基又は置換されていてもよい炭素数7～10のアラルキル基を示す)又は基:

【0060】

【化23】



【0061】(式中、 $R^1$ 及び $R^2$ は各々独立に水素原子、炭素数1～5のアルキル基、置換されていてもよいフェニル基もしくは置換されていてもよい炭素数7～10のアラルキル基を示すか、又は $R^1$ 及び $R^2$ は一緒になって、窒素原子を含む異項環基を示す)が挙げられる。

【0062】ここで、炭素数1～5のアルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、tert-ブチル基等があげられ、置換されていてもよいフェニル基としては、フェニル基の他、メチルフェニル基、エチルフェニル基、プロピルフェニル基、イソプロピルフェニル基、ブチルフェニル基、tert-ブチルフェニル基等のアルキル置換フェニル基、メトキシフェニル基、エトキシフェニル基、プロポキシフェニル基、イソプロポキシフェニル基、ブトキシフェニル基、tert-ブトキシフェニル基等のアルコキシ置換フェニル基、クロロフェニル基、ブロモフェニル基、フルオロフェニル基等のハロゲン置換フェニル基又はニトロフェニル基等があげられ、炭素数7～12のアラルキル基としては、ベンジル基、フェネチル基又はメチルベンジル基、エチルベンジル基、プロピルベンジル基、イソプロピルベンジル基、ブチルベンジル基、tert-ブチルベンジル基等のアルキル置換ベンジル基、メチルフェネチル基、エチルフェネチル基、プロピルフェネチル基、イソプロピルフェネチル基、ブチルフェネチル基、tert-ブチルフェネチル基等のアルキル置換フェネチル基等があげられ、窒素原子を含む異項環基としては、モルホリニル基、チオモルホリニル基、ピペリジニル基、ピロリジニル基、ピペラジニル基もしくは4位が炭素数1～5の炭素原子、置換されていてもよいフェニル基又は炭素数7～12のアラルキル基で置換されたピペラジニル基等が挙げられる。

【0063】また、4位置換基としての置換されていてもよいフェニル基又は炭素数7～12のアラルキル基としては、上述と同様の基を挙げることができる。

【0064】又、一般式(Ia)で表わされるベンゾキノ誘導体は、ジオキサン、エタノール等の反応に関与しない溶媒中、パラジウム-炭素等の触媒存在下に接触還元するか、又は塩化メチレン等の溶媒に溶解し、ハイドロサルファイトナトリウム水溶液等とともに激しく攪拌することにより、容易に対応するヒドロキノ誘導体(式Ibにおいて $R^1=R^2=OH$ )へと変換できる。

【0065】本発明の前記の一般式(Ia)又は(I

b)の化合物は、低毒性であり、それ自体単独で使用してもよいが、所望により他の通常の薬理学的に許容される担体、賦形剤、希釈剤などと混合して所望の剤型(例えば、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、注射剤、座剤など)として経口的又は非経口的に投与することができる。

【0066】本発明の器質性又は機能性障害治療剤の投与量は、種々の要因、例えば治療すべき患者の症状、年齢、投与経路、剤形、投与回数などに依存するが、通常、0.1～1000mg/日/人、好ましくは10～500mg/日/人が適当である。

【0067】

【実施例】以下、参考例及び実施例に基づいて、本発明を更に具体的に説明するが、本発明の範囲をこれらの実施例に限定するものでないことはいうまでもない。

【0068】参考例1

4-(3, 5, 6-トリメチル-1, 4-ベンゾキノ-2-イル)メチルフェノール(化合物k)の合成

2, 5-ジメトキシ-3, 4, 6-トリメチルベンズアルデヒド7.05g(33.90mmol)の無水テトラヒドロフラン溶液(100ml)を、p-ベンジルオキシプロモベンゼン15.3g(58.17mmol)とマグネシウム1.70g(69.96mmol)を無水テトラヒドロフラン200ml中、50℃で処理することにより調製したグリニヤール試薬中へ0℃にて加え、2時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液にあげ、エーテル抽出した。抽出液を水洗、乾燥後、減圧下濃縮し残渣を得た。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1にて溶出)で精製し、化合物a:〔1-(4-ベンジルオキシ)フェニル-1-(2, 5-ジメトキシ-3, 4, 6-トリメチル)フェニルメタノール〕10.42g(78.4%)を得た。

【0069】上記化合物a 6.0g(15.30mmol)の塩化メチレン溶液100mlを、トリエチルシラン2.14g(18.45mmol)およびトリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル170mg(0.77mmol)の塩化メチレン溶液200mlに滴下した。反応液は0℃で1時間攪拌後、水洗し、乾燥後減圧濃縮することにより、化合物c:〔2-(4-ベンジルオキシ)-フェニルメチル-1, 4-ジメトキシ-3, 5, 6-トリメチルベンゼン〕5.70g(99.0%)を得た。

【0070】次に化合物c 5.70g(15.16mmol)及び5%パラジウム-炭素1.0gをエタノール300ml中、水素気流下50℃で攪拌した。反応液をろ過後、減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1にて溶出)で精製し、化合物e:〔4-(2, 5-ジメトキシ-3, 4, 6-トリメチルフェニル)メチルフェノール〕4.05g(93.4%)を得た。

【0071】さらに、化合物e 500mg(1.75mmol)の塩

化メチレン溶液 (30ml) に、無水酢酸 428mg、ピリジン 828mg および DMAP (4-ジメチルアミノピリジン) 43mg を加え、室温にて14時間攪拌した。反応液を5% HCl 水溶液および飽和食塩水で洗浄後、減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製 (ヘキサン: 酢酸エチル = 6:1 にて溶出) し、化合物 g: [4-(2, 5-ジメトキシ-3, 4, 6-トリメチルフェニル) メチルフェニルアセテート] 570mg (99%) を得た。

【0072】次に化合物 g 527mg (1.61mmol) のアセトニトリル (75ml) - 水 (25ml) 溶液に、硝酸第二セリウムアンモニウム 2.20g を加え、室温で30分間攪拌した。反応液を水中にあげエーテル抽出し、エーテル層は水洗、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製 (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1 にて溶出) し、化合物 i: [4-(3, 5, 6-トリメチル-1, 4-ベンゾキノ-2-イル) メチルフェニルアセテート] 403mg (84.2%) を得た。

【0073】さらに、化合物 i 380mg (1.28mmol) のメタノール溶液 (80ml) に飽和重炭酸水素ナトリウム水溶液 (20ml) 及び水 (20ml) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を水で希釈後、濃塩酸を加え pH 1~2 としエーテル抽出した。エーテル層は水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮することにより標記化合物 278mg (1.0859mmol, 85.2%) を得た。

#### 【0074】参考例2

3-(3, 5, 6-トリメチル-1, 4-ベンゾキノ-2-イル) メチルフェノール (化合物 l) の合成

参考例1の方法において、p-ベンジルオキシプロモベンゼンの代わりに m-ベンジルオキシプロモベンゼンを使用することにより、

化合物 b: [1-(3-ベンジルオキシ) フェニル-1-(2, 5-ジメトキシ-3, 4, 6-トリメチル) フェニルメタノール]、

化合物 d: [2-(3-ベンジルオキシ) フェニルメチル-1, 4-ジメトキシ-3, 5, 6-トリメチルベンゼン]、

化合物 f: [3-(2, 5-ジメトキシ-3, 4, 6-トリメチルフェニル) メチルフェノール]、

化合物 h: [3-(2, 5-ジメトキシ-3, 4, 6-トリメチルフェニル) メチルフェニルアセテート]、

化合物 j: [3-(3, 5, 6-トリメチル-1, 4-ベンゾキノ-2-イル) メチルフェニルアセテート]、

化合物 l: [3-(3, 5, 6-トリメチル-1, 4-ベンゾキノ-2-イル) メチルフェノール] を得た。

#### 【0075】参考例3

3-(2-ヒドロキシ-3, 4-ジメトキシ-6-メチルフェニル) メチルフェノキシ酢酸 tert-ブチル (エス

#### テル) (化合物 w) の合成

2-ヒドロキシ-3, 4-ジメトキシ-6-メチルベンズアルデヒド 1.11g (5.66mmol) の無水テトラヒドロフラン溶液 (40ml) を、m-ベンジルオキシプロモベンゼン 4.48g とマグネシウム 440mg を無水テトラヒドロフラン (40ml) 中、50℃で処理することにより調製したグリニャール試薬中へ0℃にて加え、5時間攪拌した。反応液を飽和アンモニウム水溶液にあげ、エーテル抽出した。抽出液を水洗、乾燥後、減圧下濃縮し残渣を得た。

この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 3:1 にて溶出) で精製し、化合物 m: [1-(3-ベンジルオキシ) フェニル-1-(2-ヒドロキシ-3, 4-ジメトキシ-6-メチル) フェニルメタノール] 1.69g (4.45mmol, 78%) を得た。

【0076】化合物 m 1.65g (4.34mmol)、無水酢酸 1.33g、ピリジン 1.20g 及び 4-ジメチルアミノピリジン 30mg の無水塩化メチレン溶液 (150ml) を室温で12時間攪拌した。反応液を5%塩酸水溶液及び飽和食塩水で洗浄後、乾燥、溶媒留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 3:1 にて溶出) にて精製し、化合物 o: [1-(3-ベンジルオキシ) フェニル-1-(2-アセトキシ-3, 4-ジメトキシ-6-メチル) フェニルメチルアセテート] 1.87g (4.03mmol, 93%) を得た。

【0077】上記化合物 o 900mg (1.94mmol) の無水塩化メチレン溶液 (40ml) を、トリエチルシラン 292mg (2.51mmol) 及びトリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル 22mg (0.10mmol) の無水塩化メチレン溶液 (40ml) に滴下した。反応液は0℃で20分間攪拌後、水洗し、乾燥後、減圧下濃縮することにより化合物 g: [2-(3-ベンジルオキシ) フェニルメチル-3-アセトキシ-4, 5-ジメトキシトルエン] 656mg (1.62mmol, 84%) を得た。

【0078】次いで化合物 q 650mg (1.60mmol) 及びパラジウム-黒 100mg をジオキサン (50ml) 中、水素気流下室温で12時間攪拌した。反応をろ過後、減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 3:1 にて溶出) にて精製し、化合物 s: [3-(2-アセトキシ-3, 4-ジメトキシ-6-メチルフェニル) メチルフェノール] 380mg (1.20mmol, 75%) を得た。

【0079】次いで化合物 s 95mg (0.30mmol)、1N水酸化ナトリウム水溶液 (10ml) 及びテトラヒドロフラン (10ml) の混合溶液を室温にて12時間攪拌した。反応液に濃塩酸を加え pH 1~2 にした後、エーテル抽出した。抽出液は水洗、乾燥後、減圧下濃縮し、化合物 u: [3-(2-ヒドロキシ-3, 4-ジメトキシ-6-メチルフェニル) メチルフェノール] 72mg (0.26mmol, 87%) を得た。

【0080】化合物 u 72mg (0.26mmol) のアセトン溶液



13

(20ml) にブロモ酢酸tert-ブチル61mg (0.31mmol)、無水炭酸カリウム 124mgを加え、室温で14時間攪拌した。反応液を濾過後、濾液を減圧下濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン：酢酸エチル=4：1にて溶出)、標記化合物43mg (0.11mmol, 42%) 及び原収回収16mg (0.06mmol, 23%) を得た。

## 【0081】参考例4

4-(2-ヒドロキシ-3, 4-ジメトキシ-6-メチルフェニル)メチルフェノキシ酢酸tert-ブチル(エステル)(化合物x)の合成

参考例3の方法において、m-ベンジルオキシプロモベンゼンの代わりにp-ベンジルオキシプロモベンゼンを使用することにより、

化合物n：〔1-(4-ベンジルオキシ)フェニル-1-(2-ヒドロキシ-3, 4-ジメトキシ-6-メチル

14

\*ル)フェニルメタノール〕、

化合物p：〔1-(4-ベンジルオキシ)フェニル-1-(2-アセトキシ-3, 4-ジメトキシ-6-メチル)フェニルメチルアセテート〕、

化合物r：〔2-(4-ベンジルオキシ)フェニルメチル-3-アセトキシ-4, 5-ジメトキシトルエン〕、

化合物t：〔4-(2-アセトキシ-3, 4-ジメトキシ-6-メチルフェニル)メチルフェノール〕、

化合物v：〔4-(2-ヒドロキシ-3, 4-ジメトキシ-6-メチルフェニル)メチルフェノール〕、

化合物x：〔4-(2-ヒドロキシ-3, 4-ジメトキシ-6-メチルフェニル)メチルフェノキシ酢酸tert-ブチル〕

を得た。化合物a~xの物性データを第1表に示す。

【0082】

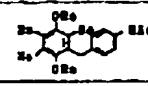
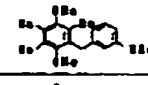
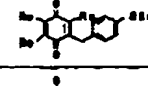
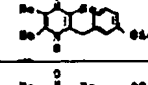
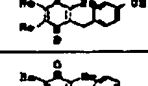
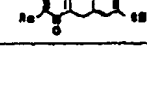
【表1】

化合物	化学構造	性状	mp	IR	NMR	Mass (M <sup>+</sup> )
a		無色結晶 88~91℃	3454 1596 1241	2.13(2H, s) 3.14(2H, s) 3.67(2H, s) 3.84(2H, s) 7.10-7.54(7H, s)	2.21(2H, s) 3.28(2H, s) 3.37(2H, s) 4.28(1H, s) 6.92(2H, s)	C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> O <sub>5</sub> 364(10 <sup>+</sup> )
b		無色結晶 140~145℃ (CHC 2.5)	3490 1694 1454	2.11(2H, s) 2.15(2H, s) 3.67(2H, s) 5.64(2H, s) 6.75-7.05(2H, s) 7.15-7.45(6H, s)	2.27(2H, s) 4.28(1H, s) 4.78(1H, s) 5.99(2H, s) 7.15-7.45(6H, s)	C <sub>26</sub> H <sub>28</sub> O <sub>6</sub> 392(10 <sup>+</sup> )
c		無色結晶 14~21℃	2940 1510 1482 1239	2.11(2H, s) 2.15(2H, s) 3.67(2H, s) 5.64(2H, s) 7.15-7.45(6H, s)	2.21(2H, s) 3.34(2H, s) 4.09(2H, s) 5.99(2H, s) 7.15-7.45(6H, s)	C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> O <sub>5</sub> 364(10 <sup>+</sup> )
d		無色結晶 75~76℃	2940 1600 1452 1241	2.13(2H, s) 3.14(2H, s) 3.67(2H, s) 3.84(2H, s) 7.15-7.45(6H, s)	2.21(2H, s) 3.28(2H, s) 3.37(2H, s) 4.28(1H, s) 6.92(2H, s)	C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> O <sub>5</sub> 364(10 <sup>+</sup> )
e		無色結晶 124~125℃	3300 1515 1485 1245	2.10(2H, s) 3.14(2H, s) 3.67(2H, s) 3.84(2H, s) 7.15-7.45(6H, s)	2.21(2H, s) 3.28(2H, s) 3.37(2H, s) 4.28(1H, s) 6.92(2H, s)	C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> O <sub>5</sub> 364(10 <sup>+</sup> )
f		無色結晶 88~91℃	3250 1597 1454 1241	2.10(2H, s) 3.14(2H, s) 3.67(2H, s) 3.84(2H, s) 7.15-7.45(6H, s)	2.21(2H, s) 3.28(2H, s) 3.37(2H, s) 4.28(1H, s) 6.92(2H, s)	C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> O <sub>5</sub> 364(10 <sup>+</sup> )

【0083】

【表2】

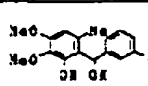
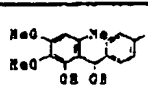
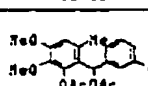
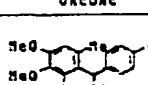
表 1 (つづき)

化合物	化学構造	o.p.	IR	NMR	Mass (M <sup>+</sup> )
a		無色結晶	1701 (C=O)	2.10(2H,s) 2.21(2H,s) 2.26(2H,s) 3.55(2H,s) 3.64(2H,s) 4.64(2H,s) 6.04(2H,s) 7.09(2H,s)	C <sub>12</sub> H <sub>10</sub> O <sub>3</sub> 239(M <sup>+</sup> )
b		無色結晶	1705 (C=O)	2.10(2H,s) 2.21(2H,s) 2.22(2H,s) 3.55(2H,s) 3.65(2H,s) 3.64(2H,s) 6.07(2H,s) 7.22(2H,s)	C <sub>12</sub> H <sub>10</sub> O <sub>3</sub> 239(M <sup>+</sup> )
c		無色結晶 83~85 °C	1748 (C=O)	2.02(2H,s) 2.11(2H,s) 2.27(2H,s) 3.62(2H,s) 6.37(2H,s) 7.16(2H,s)	C <sub>12</sub> H <sub>10</sub> O <sub>3</sub> 239(M <sup>+</sup> )
d		無色結晶	1765 (C=O)	2.01(2H,s) 2.20(2H,s) 2.27(2H,s) 3.61(2H,s) 6.40-7.15(2H,s) 7.26(2H,s)	C <sub>12</sub> H <sub>10</sub> O <sub>3</sub> 239(M <sup>+</sup> )
e		無色結晶 121~123 °C	1758 (C=O)	2.01(2H,s) 2.10(2H,s) 2.18(2H,s) 3.62(2H,s) 6.72(2H,s) 7.63(2H,s)	C <sub>12</sub> H <sub>10</sub> O <sub>3</sub> 239(M <sup>+</sup> )
f		無色結晶 92~94 °C	1760 1643 1623 (C=O)	2.02(2H,s) 2.08(2H,s) 3.61(2H,s) 4.99(2H,s) 6.55-6.80(2H,s) 7.11(2H,s)	C <sub>12</sub> H <sub>10</sub> O <sub>3</sub> 239(M <sup>+</sup> )

【0084】

【表3】

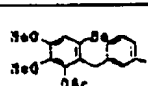
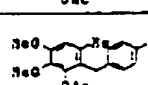
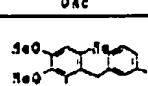
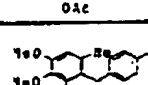
表 1 (つづき)

化合物	化学構造	o.p.	IR	NMR	Mass
m		無色結晶 125~126 °C	3309 1699 1621 (C=O)	2.23(2H,s) 3.66(1H,d,J=8.58Hz) 3.86(2H,s) 3.87(2H,s) 5.03(2H,s) 5.98(1H,d,J=8.58Hz) 6.31(1H,s) 6.87(1H,s) 6.92(2H,d,J=8.57Hz) 7.10-7.50(7H,s)	C <sub>12</sub> H <sub>10</sub> O <sub>3</sub> 380(M <sup>+</sup> ) 363(100)
n		無色結晶	3308 1609 1509 (C=O)	2.22(2H,s) 3.60(1H,d,J=8.58Hz) 3.86(2H,s) 3.88(2H,s) 5.04(2H,s) 5.98(1H,d) 6.31(1H,s) 6.56(1H,s) 6.80-7.05(3H,s) 7.10-7.50(5H,s)	C <sub>12</sub> H <sub>10</sub> O <sub>3</sub> 380(M <sup>+</sup> ) 363(100)
o		無色結晶 99~100 °C	1744 (C=O)	2.11(2H,s) 2.19(2H,s) 2.31(2H,s) 3.19(2H,s) 3.86(2H,s) 3.02(2H,s) 6.62(1H,s) 6.70-6.90(3H,s) 7.10-7.45(7H,s)	C <sub>12</sub> H <sub>10</sub> O <sub>3</sub> 404(M <sup>+</sup> ) 209(100)
p		無色結晶	1749 1732 (C=O)	2.11(2H,s) 2.20(2H,s) 2.33(2H,s) 3.80(2H,s) 3.86(2H,s) 5.04(2H,s) 6.63(1H,s) 6.90(2H,d,J=9.24Hz) 7.00-7.20(3H,s) 7.20-7.50(5H,s)	C <sub>12</sub> H <sub>10</sub> O <sub>3</sub> 404(M <sup>+</sup> ) 404(100)

【0085】

【表4】

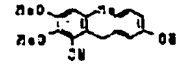
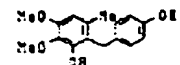
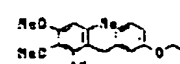
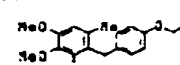
表 1 (つづき)

化合物	化学構造	o.p.	IR	NMR	Mass
q		無色結晶	1756 1608 1582 1501 (C=O)	2.15(2H,s) 2.23(2H,s) 3.82(2H+3H,s) 3.86(2H,s) 4.99(2H,s) 6.55-6.85(4H,s) 7.05-7.45(6H,s)	C <sub>12</sub> H <sub>10</sub> O <sub>3</sub> 406(M <sup>+</sup> ) 91(100)
r		無色結晶	1758 1610 1509 1243 (C=O)	2.18(2H,s) 2.23(2H,s) 3.78(2H,s) 3.81(2H,s) 3.85(2H,s) 5.01(2H,s) 6.65(1H,s) 6.85(2H,d,J=8.58Hz) 7.06(2H,d,J=8.58Hz) 7.20-7.55(5H,s)	C <sub>12</sub> H <sub>10</sub> O <sub>3</sub> 406(M <sup>+</sup> ) 84(100)
s		無色結晶 86~87.5 °C	3366 1745 1616 (C=O)	2.17(2H,s) 2.24(2H,s) 3.80(2H,s) 3.82(2H,s) 3.86(2H,s) 4.77(1H,s) 6.50(1H,s) 6.55-6.75(3H,s) 7.11(1H,s)	C <sub>12</sub> H <sub>10</sub> O <sub>3</sub> 316(M <sup>+</sup> ) 274(100)
t		無色結晶	3597 3336 1752 1614 (C=O)	2.18(2H,s) 2.23(2H,s) 3.76(2H,s) 3.81(2H,s) 3.85(2H,s) 4.67(1H,s) 6.68(2H,d,J=8.58Hz) 6.71(1H,s) 6.94(2H,d,J=8.58Hz)	C <sub>12</sub> H <sub>10</sub> O <sub>3</sub> 316(M <sup>+</sup> ) 59(100)

【0086】

【表5】

表 1 続 (つづき)

化合物	化学構造	性状	IR	NMR	Mass
u		無色油状	3520 3330 1590 1509 (CNC 2.1)	2.18(3H,s) 3.85(3H,s) 3.90(3H,s) 3.95(2H,s) 4.59(1H,s) 5.98(1H,s) 6.32(1H,s) 6.50-6.85(3H,s) 7.11(1H,s)	C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> O <sub>4</sub> 374(M <sup>+</sup> ) 69(100)
v		無色結晶 143~145℃	3332 1616 1507 1509 1124 (CNC 2.1)	2.18(3H,s) 3.84(3H,s) 3.89(3H,s) 3.91(2H,s) 4.71(1H,s) 5.96(1H,s) 6.31(1H,s) 6.53(2H,d, J=8.58Hz) 7.32(2H,d, J=8.38Hz)	C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> O <sub>4</sub> 374(M <sup>+</sup> , 100)
w		黄色油状	3522 1749 1590 1509 (CNC 2.1)	1.46(9H,s) 2.17(3H,s) 3.84(3H,s) 3.89(3H,s) 3.95(2H,s) 4.45(2H,s) 5.87(1H,s) 6.30(1H,s) 6.50-6.85(3H,s) 7.14(1H,s)	C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> O <sub>4</sub> 388(M <sup>+</sup> ) 332(100)
x		黄色油状	3522 1749 1509 (CNC 2.1)	1.47(9H,s) 2.18(3H,s) 3.84(3H,s) 3.89(3H,s) 3.91(2H,s) 4.45(2H,s) 5.87(1H,s) 6.30(1H,s) 6.77(2H,d, J=8.31Hz) 7.35(2H,d, J=8.57Hz)	C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> O <sub>4</sub> 388(M <sup>+</sup> ) 137(100)

## 【0087】実施例1

4-(3,5,6-トリメチル-1,4-ベンゾキノ-2-イル)メチルフェノキシ酢酸tert-ブチル(エステル)の合成

化合物k 150mg (0.59mmol) のアセトン溶液 (20ml) に、無水炭酸カリウム 485mg 及びプロモ酢酸tert-ブチル 229mg を加え、室温で14時間攪拌した。反応液を濾過後、濾液を減圧下濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン: 酢酸エチル=6:1)、標記化合物 145mg (0.39mmol, 66.9%) を得た。

## 【0088】実施例2

3-(3,5,6-トリメチル-1,4-ベンゾキノ-2-イル)メチルフェノキシ酢酸tert-ブチル(エステル)の合成

化合物l 62mg (0.24mmol) のアセトン溶液 (20ml) に、無水炭酸カリウム 200mg 及びプロモ酢酸tert-ブチル 94mg を加え、室温で14時間攪拌した。反応液を濾過後、濾液を減圧下濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン: 酢酸エチル=6:1)、標記化合物 65mg (0.18mmol, 72.5%) を得た。

## 【0089】実施例3

4-(3,5,6-トリメチル-1,4-ベンゾキノ-2-イル)メチルフェノキシ酢酸の合成

実施例1で得た化合物 130mg (0.35mmol) のギ酸溶液 (10ml) を室温で1時間攪拌後、減圧下濃縮し、残渣をエーテル-ヘキサン (3:1) で再結晶し、標記化合物 82mg (0.26mmol, 74.3%) を得た。

## 【0090】実施例4

3-(3,5,6-トリメチル-1,4-ベンゾキノ-2-イル)メチルフェノキシ酢酸の合成

実施例2で得た化合物 65mg (0.17mmol) のギ酸溶液 (5ml) を室温で1時間攪拌した後、減圧下濃縮し、残渣をエーテル-ヘキサン (1:1) で再結晶し、標記化合物 40mg (0.12mmol, 72.5%) を得た。

## 【0091】実施例5

4-(3,5,6-トリメチル-1,4-ベンゾキノ-2-イル)メチルフェノキシアセチルモルホリンの合成

実施例3で得た化合物 35mg (0.11mmol) の塩化メチレン溶液 (20ml) に、モルホリン 13mg 及び1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 38mg を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮することにより得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン: 酢酸エチル=1:3にて溶出)、標記化合物 26mg (0.07mmol, 60.9%) を得た。

## 【0092】実施例6

3-(3,5,6-トリメチル-1,4-ベンゾキノ-2-イル)メチルフェノキシアセチルモルホリンの合成

実施例4で得た化合物 70mg (0.22mmol) の塩化メチレン溶液 (30ml) に、モルホリン 25mg 及び1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 77mg を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮することにより得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン: 酢酸エチル=1:3にて溶出)、標記化合物 49mg (0.13mmol, 57.4%) を得た。

## 【0093】実施例7

4-(3,5,6-トリメチル-1,4-ベンゾキノ-2-イル)メチルフェノキシアセチルチオモルホリンの合成

実施例3で得た化合物 35mg (0.11mmol) の塩化メチレン溶液 (20ml) に、チオモルホリン 15mg 及び1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 38mg を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮することにより得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン: 酢酸エチル=1:1にて溶出)、標記化合物 29mg (0.07mmol, 65.2%) を得た。

**【0094】実施例8**

3-(3, 5, 6-トリメチル-1, 4-ベンゾキノ-2-イル)メチルフェノキシセチルチオモルホリンの合成

実施例4で得た化合物70mg (0.22mmol) の塩化メチレン溶液 (30ml) に、チオモルホリン30mg及び1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩77mgを加え、室温で3時間攪拌した。反応液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮することにより得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン:酢酸エチル=1:1にて溶出)、標記化合物55mg (0.14mmol, 61.8%)を得た。

**【0095】実施例9**

4-(2, 5-ジメトキシ-3, 4, 6-トリメチルフェニル)メチルフェノキシ酢酸エチル(エステル)の合成

化合物e 187mg (0.65mmol) のアセトン溶液 (20ml) に、炭酸カリウム 117mg及びプロモ酢酸エチル 142mgを加え、室温で14時間攪拌した。反応液を濾過後、濾液を減圧下濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン:酢酸エチル=3:1にて溶出)、標記化合物 178mg (0.4784mmol, 73.2%)を得た。

**【0096】実施例10**

3-(2, 5-ジメトキシ-3, 4, 6-トリメチルフェニル)メチルフェノキシ酢酸エチル(エステル)の合成

化合物f 404mg (1.41mmol) のアセトン溶液 (50ml) に、炭酸カリウム 254mg及びプロモ酢酸エチル 307mgを加え、室温で14時間攪拌した。反応液を濾過後、濾液を減圧下濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン:酢酸エチル=3:1にて溶出)、標記化合物 382mg (1.03mmol, 72.7%)を得た。

**【0097】実施例11**

4-(3, 5, 6-トリメチル-1, 4-ベンゾキノ-2-イル)メチルフェノキシ酢酸エチル(エステル)の合成

実施例9で得た化合物 380mg (1.0215mmol) のアセトニトリル (30ml) -水 (10ml) 溶液に、硝酸第二セリウムアンモニウム1.40gを加え、室温で30分間攪拌した。反応液を水中にかけ、エーテル抽出し、エーテル層は水洗、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン:酢酸エチル=3:1にて溶出)、標記化合物 290mg (0.8479mmol, 83.0%)を得た。

**【0098】実施例12**

3-(3, 5, 6-トリメチル-1, 4-ベンゾキノ-2-イル)メチルフェノキシ酢酸エチル(エステル)の合成

実施例10で得た化合物50mg (1.1344mmol) のアセトニトリル (3ml) -水 (1ml) 溶液に、硝酸第二セリウムアンモニウム 162mgを加え、室温で30分間攪拌した。反応液を水中にかけ、エーテル抽出し、エーテル層は水洗、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し(ヘキサン:酢酸エチル=3:1にて溶出)、標記化合物32mg (0.09mmol, 69.6%)を得た。

**【0099】実施例13**

3-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノ-2-イル)メチルフェノキシ酢酸tert-ブチル(エステル)の合成

化合物w 30mg (0.0773mmol) 及びザルコミン [N, N'-ビス(サリチリデン)エチレンジアミノコバルト (I) ハイドレート] 10mgのDMF溶液 (10ml) を酸素気流下、室温で12時間攪拌した。次いで反応液を水にかけ、エーテル抽出した。抽出液は水洗、乾燥後、減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1にて溶出)にて精製し、標記化合物24mg (0.0597mmol, 77%)を得た。

**【0100】実施例14**

4-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノ-2-イル)メチルフェノキシ酢酸tert-ブチル(エステル)の合成

化合物x 30mg (0.0773mmol) 及びザルコミン10mgのDMF溶液 (10ml) を酸素気流下、室温で12時間攪拌した。次いで反応液を水にかけ、エーテル抽出した。抽出液は水洗、乾燥後、減圧下に濃縮し、得られた残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1にて溶出)にて精製し、標記化合物21mg (0.0522mmol, 68%)を得た。

**【0101】実施例15**

3-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノ-2-イル)メチルフェノキシ酢酸の合成

実施例13の化合物20mg (0.0497mmol) をギ酸 (5ml) 中、室温で1時間攪拌した。反応液を次いで減圧下濃縮して得られる残渣をヘキサン-エーテル (3:1) 混合液で洗浄後、濾取し、標記化合物14mg (0.0404mmol, 81%)を得た。

**【0102】実施例16**

4-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノ-2-イル)メチルフェノキシ酢酸の合成

実施例14の化合物45mg (0.1119mmol) をギ酸 (5ml) 中、室温で1時間攪拌した。反応液を次いで減圧下濃縮して得られる残渣をヘキサン-エーテル (3:1) 混合液で洗浄後、濾取し、標記化合物28mg (0.0809mmol, 72%)を得た。

**【0103】実施例17**

3-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノ-2-イル)メチルフェノキシ酢酸エチル(エ

## ステル)の合成

実施例15の化合物10mg (0.0289mmol)、エタノール3mg (0.0652mmol)、4-ジメチルアミノピリジン2mg及び1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩8mg (0.0417mmol)の無水塩化メチレン溶液(5ml)を室温で5時間撹拌した。次いで反応液を水洗、乾燥後、溶媒留去して得られた残渣を分取用薄層クロマト(ヘキサン:酢酸エチル=3:1にて展開後、分取し、酢酸エチルにより溶出した)にて精製し、標記化合物6mg(0.0160mmol, 55%)を得た。

## 【0104】実施例8

4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノ-2-イル)メチルフェノキシ酢酸エチル(エステル)の合成

実施例16の化合物10mg (0.0289mmol)、エタノール3mg (0.0652mmol)、4-ジメチルアミノピリジン2mg及び1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩8mg (0.0417mmol)の無水塩化メチレン溶液(5ml)を室温で5時間撹拌した。次いで反応液を水洗、乾燥後、溶媒留去して得られた残渣を分取用薄

\*層クロマト(ヘキサン:酢酸エチル=3:1にて展開後、分取し、酢酸エチルにより溶出した)にて精製し、標記化合物7mg(0.0187mmol, 65%)を得た。

## 【0105】実施例9

4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノ-2-イル)メチルフェノキシセチルチオモルホリンの合成

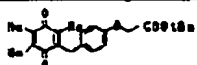
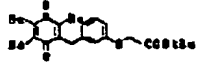
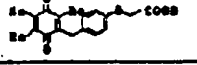
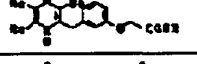
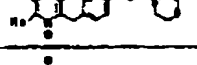
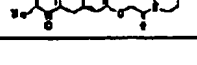
実施例16の化合物10mg (0.0289mmol)、チオモルホリン5mg (0.0485mmol)及び1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩8mg (0.0417mmol)の無水塩化メチレン溶液(5ml)を室温で3時間撹拌した。次いで反応液を水洗、乾燥後、溶媒留去して得られた残渣を分取用薄層クロマト(ヘキサン:酢酸エチル=1:1にて展開後、分取し、酢酸エチルにより溶出した)にて精製し、標記化合物9mg (0.0208mmol, 72%)を得た。

【0106】上記実施例1~19で得た化合物の物理化学データを以下の第2表に示す。

## 【0107】

【表6】

第2表

号	化 学 結 晶	色 状	IR	NMR	Mass(PAB <sup>+</sup> )
1		黄色油状	1748 1643 (C=O, C=C)	1.48(9H, s) 2.01(3H, s) 2.07(3H, s) 3.79(2H, s) 4.46(2H, s) 6.70(2H, s) 7.08(2H, s)	C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> O <sub>4</sub> 371(6 <sup>+</sup> ·1)
2		黄色油状	1748 1643 (C=O, C=C)	1.48(9H, s) 2.01(3H, s) 2.07(3H, s) 3.79(2H, s) 4.46(2H, s) 6.70(2H, s) 7.08(2H, s)	C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> O <sub>4</sub> 371(6 <sup>+</sup> ·1)
3		黄色結晶 168~170℃	3530 1736 1643 (OH, C=O, C=C)	2.41(2H, s) 2.08(3H, s) 2.07(3H, s) 4.42(2H, s) 6.83(2H, s) 7.12(2H, s)	C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> O <sub>4</sub> 371(6 <sup>+</sup> ·1)
4		黄色結晶 119~121℃	3530 1736 1643 (OH, C=O, C=C)	2.42(2H, s) 2.08(3H, s) 2.04(3H, s) 4.45(2H, s) 6.83-6.85(2H, s) 7.12(2H, s)	C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> O <sub>4</sub> 371(6 <sup>+</sup> ·1)
5		黄色結晶 114~116℃	3542 (OH)	2.41(2H, s) 2.09(3H, s) 3.45-3.75(2H, s) 3.88(2H, s) 4.44(2H, s) 6.83(2H, s) 7.10(2H, s)	C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> O <sub>4</sub> 371(6 <sup>+</sup> ·1)
6		黄色結晶 109~101℃	3572 3640 (OH)	2.03(6H, s) 2.06(3H, s) 3.45-3.75(2H, s) 3.84(2H, s) 4.45(2H, s) 6.85-6.90(2H, s) 7.12(2H, s)	C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> O <sub>4</sub> 371(6 <sup>+</sup> ·1)

## 【0108】

【表7】

表 2 異 (つづき)

号	化学構造	a.p.	IR	NMR	Mass (M <sup>+</sup> )
7		黄色結晶 (吸湿性)	1642 (KBr)	3.81(6H, s) 2.09(2H, s) 2.50-2.70(4H, m) 3.80(2H, s) 3.70-3.95(4H, m) 4.60(2H, s) 6.53(2H, s) 7.10(2H, s)	C <sub>22</sub> H <sub>16</sub> O <sub>6</sub> 388 (M <sup>+</sup> -1)
8		黄色結晶 (吸湿性)	1642 (KBr)	2.27(2H, s) 2.08(2H, s) 2.50-2.70(4H, m) 3.81(2H, s) 3.70-3.95(4H, m) 4.60(2H, s) 6.53-6.58(2H, s) 7.10(2H, s)	C <sub>22</sub> H <sub>16</sub> O <sub>6</sub> 388 (M <sup>+</sup> -1)
9		黄色結晶	1756 (CNC 4)	1.29(2H, s) 2.09(2H, s) 2.21(6H, s) 3.54(2H, s) 3.63(2H, s) 3.93(2H, s) 4.23(2H, s) 4.50(2H, s) 6.79(2H, s) 7.00(2H, s)	C <sub>22</sub> H <sub>16</sub> O <sub>6</sub> 373 (M <sup>+</sup> -1)
10		黄色結晶 56-57 °C	1738 (KBr)	1.27(2H, s) 2.09(2H, s) 2.21(6H, s) 2.21(2H, s) 3.23(2H, s) 3.81(2H, s) 4.04(2H, s) 4.23(2H, s) 4.51(2H, s) 6.80-6.80(2H, s) 7.14(2H, s)	C <sub>22</sub> H <sub>16</sub> O <sub>6</sub> 373 (M <sup>+</sup> -1)
11		黄色結晶 74-75 °C	1745 1643 (KBr)	1.29(2H, s) 2.41(2H, s) 2.22(2H, s) 4.19(2H, s) 4.15(2H, s) 4.56(2H, s) 6.80(2H, s) 7.10(2H, s)	C <sub>22</sub> H <sub>16</sub> O <sub>6</sub> 343 (M <sup>+</sup> -1)
12		黄色結晶	1766 1643 (CNC 4)	1.29(2H, s) 2.02(2H, s) 2.00(2H, s) 3.24(2H, s) 4.23(2H, s) 4.31(2H, s) 6.80-6.90(2H, s) 7.10(2H, s)	C <sub>22</sub> H <sub>16</sub> O <sub>6</sub> 343 (M <sup>+</sup> -1)

【0109】

【表 8】

表 2 異 (つづき)

号	化学構造	a.p.	IR	NMR	Mass (M <sup>+</sup> )
13		黄色結晶	1749 1652 1611 (CNC 4)	1.48(2H, s) 2.56(2H, s) 3.81(2H, s) 3.99(2H, s) 4.47(2H, s) 6.80-6.80(2H, s) 7.10(2H, s)	C <sub>22</sub> H <sub>16</sub> O <sub>6</sub> Calcd: 402.1679 Found: 402.1687
14		黄色結晶	1749 1652 1612 (CNC 4)	1.48(2H, s) 2.08(2H, s) 3.77(2H, s) 3.99(2H, s) 4.45(2H, s) 6.79(2H, d, J=8.58Hz) 7.09(2H, d, J=8.58Hz)	C <sub>22</sub> H <sub>16</sub> O <sub>6</sub> Calcd: 402.1679 Found: 402.1723
15		吸湿性結晶	3426 1733 1645 1608 (KBr)	2.08(2H, s) 3.31(2H, s) 3.98(2H, s) 3.99(2H, s) 4.53(2H, s) 6.65-6.90(2H, s) 7.10-7.30(2H, s-1.12s)	C <sub>22</sub> H <sub>16</sub> O <sub>6</sub> Calcd: 346.1053 Found: 346.1042
16		黄色結晶 140-142 °C	3566 1736 1649 1611 1608 (KBr)	2.08(2H, s) 3.79(2H, s) 3.98(2H, s) 3.99(2H, s) 4.63(2H, s) 6.83(2H, d, J=8.58Hz) 7.12(2H, d, J=8.58Hz)	C <sub>22</sub> H <sub>16</sub> O <sub>6</sub> Calcd: 346.1053 Found: 346.1038

【0110】

【表 9】

表 2 異 (つづき)

号	化学構造	a.p.	IR	NMR	Mass (M <sup>+</sup> )
17		黄色結晶	1754 1649 1611 (CNC 4)	1.29(2H, s) 2.07(2H, s) 3.81(2H, s) 3.99(2H, s) 4.26(2H, s) 4.50(2H, s) 6.80-6.90(2H, s) 7.10(2H, s)	C <sub>22</sub> H <sub>16</sub> O <sub>6</sub> Calcd: 374.1366 Found: 374.1387
18		黄色結晶	1754 1650 1611 (CNC 4)	1.28(2H, s) 2.08(2H, s) 3.77(2H, s) 3.99(2H, s) 4.26(2H, s) 4.57(2H, s) 6.80(2H, d, J=8.58Hz) 7.09(2H, d, J=8.58Hz)	C <sub>22</sub> H <sub>16</sub> O <sub>6</sub> Calcd: 374.1366 Found: 374.1347
19		黄色結晶	1649 1612 1509 (CNC 4)	2.08(2H, s) 2.50-2.70(4H, m) 3.70-3.95(4H, s) 3.78(2H, s) 3.99(2H, s) 4.63(2H, s) 6.84(2H, d, J=8.58Hz) 7.10(2H, d, J=8.58Hz)	C <sub>22</sub> H <sub>16</sub> O <sub>6</sub> 431 Calcd: 431.1403 Found: 431.1436

【0111】

【発明の効果】本発明化合物が有する血小板凝集抑制作用については、以下の方法により試験した。

【0112】1. 血小板凝集抑制作用

体重4kg前後の雄性日本白色家兎の血小板を用いた。兎の耳動脈より血液を採取し、0.38%クエン酸を加えた。

遠心分離により多血小板血漿 (PRP) を調整した後、透過性血小板凝集能測定装置を用いて血小板凝集能を測定した。凝集惹起薬としては、ADP、アラキドン酸、コラーゲンを使用した。被験薬はDMSOに溶解し、PRPに添加した。

【0113】

【結果】本発明化合物の50%阻害濃度 (IC<sub>50</sub>値) を以下の第3表に示す。

【0114】

【表10】

第 3 表

実施例 番 号	IC <sub>50</sub> 値		
	コラーゲン	AA	ADP
3	>220	20.4	>220
4	95	8.8	>220
5	>220	74	>220
11	3.8	4.2	>220
12	210	42	>220

【0115】以上の結果から明らかな如く、本発明化合物は特にアラキドン酸により惹起した血小板凝集に対して強い抑制効果を示した。

【0116】2. 細胞傷害抑制作用

10%ウシ胎児血清を含むイーグルの最小必須培地で培養したウシ肺動脈内皮細胞を用いた。細胞をアール平衡塩類溶液 (EBS) で洗浄した後、被験薬を含むEBSを加え、100μM過酸化水素水を添加した後、37℃のCO<sub>2</sub>インキュベーター (CO<sub>2</sub> = 5%) で6時間培養し、EBS中に遊離される乳酸デヒドロゲナーゼ (LDH) 活性を測定し、細胞傷害の指標とした。被験薬はジメチルスルホキシドに溶解後、EBSで希釈した。

【0117】

【結果】上記条件で遊離するLDH活性に対する抑制%を求めたところ実施例4の化合物 (1μM) で処理した細胞において42%という抑制効果を示した。

【0118】3. 抗脳浮腫作用

約10週令の雄性ウィスター系ラットを用いた。70%笑気-30%酸素-1%ハロセン混合ガス麻酔下で、右内頸動脈より外径 0.2~0.3mmにシリコンコーティングした04号ナイロン糸を挿入し、中大脳動脈起始部を閉塞した後、麻酔を中止し覚醒させた。閉塞3時間後に再び同様に麻酔し、ナイロン糸を除去して血流を再開させた。さらに3時間後に動物を断頭し、脳を前大脳動脈支配領域にある大脳皮質、中大脳動脈支配領域にある大脳皮質及び線条体に分割した。各部の湿重量及び乾燥重量を測定し、その差より水分含量を算出した。被験薬はPEG100に溶解し、血流再開直後に10mg/kg静脈内に投与した。グリセロールは60%溶液を調製し、血流再開直後より0.2ml/kg/minの速度で総量が4g/kgになるまで静脈内に持続注入した。

20 【0119】成績：各部位の水分含量を表に示した。実施例12の化合物 (10mg/kg) 及びグリセロール (4g/kg) は共に虚血側の大脳皮質運動野にみられた脳浮腫を有意に抑制した。被験薬による水分含量の低下は健常側では全くみられなかった。一方、グリセロールの場合は健常側の大脳皮質体性感覚野及び線条体の水分含量の低下がみられた。

【0120】

【表11】

第 4 表

		脳水分含量 (%)					
実験群	例数	虚血側半球			健常側半球		
		大脳皮質 運動野	大脳皮質 体性感覚野	線条体	大脳皮質 運動野	大脳皮質 体性感覚野	線条体
偽手術群	5	78.7 ±0.2**	79.5 ±0.2**	76.6 ±0.2**	78.3 ±0.2	78.8 ±0.2	76.2 ±0.1
コントロール	7	80.2 ±0.1	83.5 ±0.4	82.5 ±0.3	78.5 ±0.2	79.1 ±0.2	78.9 ±0.2
実施例12	8	79.6 ±0.2*	84.0 ±0.7	82.2 ±0.4	78.3 ±0.2	79.4 ±0.6	76.5 ±0.2
グリセロール	6	78.9 ±0.2**	83.0 ±0.2	81.0 ±0.6*	77.8 ±0.3	78.3 ±0.1**	78.1 ±0.3*

\*, \*\*: P<0.05, P<0.01 コントロール群との間の有意差をダネットの方法で検定した

フロントページの続き

(51) Int. Cl.<sup>3</sup>

C 0 7 C 69/612  
69/95  
235/18

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

8018-4H  
7330-4H  
7106-4H